

# 肝内胆管癌における脱ユビキチン化酵素BAP1の機能解析

著者	石居 健太郎
号	86
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	医博第3597号
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/00123278">http://hdl.handle.net/10097/00123278</a>

氏 名	いしい けんたろう 石居 健太郎
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学位授与年月日	平成 29 年 3 月 24 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項
研 究 科 専 攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学専攻
学位論文題目	肝内胆管癌における脱ユビキチン化酵素 BAP1 の機能解析
論文審査委員	主査 教授 海野 倫明 教授 江川 新一 教授 今谷 晃

## 論文内容要旨

【背景】肝内胆管癌は予後不良な悪性腫瘍の一つであり、治療として手術や化学療法が行われるが、手術による予後の改善には限界があり、化学療法はエビデンスが乏しく、結果も満足すべき状況にない。近年、脱ユビキチン化酵素の BAP1 (BRCA associated protein 1) の遺伝子変異が、幾つかの悪性腫瘍において高頻度に認められることが報告されており、発癌及び癌の進展との関連性が指摘されている。肝内胆管癌においても BAP1 に遺伝子変異や発現低下を認めることが知られているが、BAP1 変異による臨床への影響や細胞実験においてその意義を検討した報告は少ない。

【目的】肝内胆管癌における BAP1 の発現低下の意義を、臨床症例の解析及び細胞実験から明らかにする。

【方法】当施設で手術が行われた連続する肝内胆管癌 54 例の臨床検体に対して BAP1 の免疫染色を行い、その染色濃度に応じて BAP1 高発現群と BAP1 低発現群の 2 群に分類し、進行度や生存率などの臨床因子を比較検討した。また、肝内胆管癌細胞株において BAP1 発現を抑制し、増殖能、遊走能、浸潤能、薬剤感受性における影響を検討した。

【結果】肝内胆管癌の臨床検体における免疫染色結果を解析したところ、BAP1 高発現群と比較して BAP1 低発現群では進行症例が多い傾向を認めたが有意ではなかった ( $p=0.29$ )。肝内胆管癌に対する第一選択の抗癌剤である塩酸ゲムシタビン (GEM) による化学療法を施行した症例においてサブグループ解析を行うと、BAP1 低発現群では生存期間が延長する傾向を認めたがこちらも有意ではなかった ( $p=0.32$ )。肝内胆管癌細胞株を用いた細胞実験では、コントロールと比較して BAP1 発現を抑制した細胞株において、増殖能の差は認められないが遊走能と浸潤能の亢進を認め、また、GEM に対する薬剤感受性の上昇を認めた。

【結論】肝内胆管癌における BAP1 の発現低下は、浸潤や転移といった癌の進展に影響を与える一方で GEM に対する薬剤感受性も上昇することが示された。BAP1 は肝内胆管癌において重要ながん関連遺伝子であり、その治療に関わる遺伝子の一つであると考えられる。

## 審査結果の要旨

博士論文題目 肝内胆管癌における脱ユビキチン化酵素 BAP1 の機能解析

所属専攻・分野名 医科学専攻 ・ 消化器外科学分野

学籍番号 B3MD5011 氏名 石居 健太郎

肝内胆管癌は予後不良な悪性腫瘍の一つであり、治療として手術や化学療法が行われるもののその結果は満足出来る状況にない。近年、発癌及び癌の進展との関連性が指摘されている脱ユビキチン化酵素 BAP1 (BRCA associated protein 1) の遺伝子変異に伴う発現低下が幾つかの悪性腫瘍で認められることが報告されており、肝内胆管癌でも BAP1 の発現低下を認めることが知られている。しかし、BAP1 の発現低下に伴う肝内胆管癌の臨床経過への影響や細胞実験でその意義や役割を検討した報告は少ない。この現状を踏まえ、本研究の目的は肝内胆管癌における BAP1 発現低下の意義を臨床症例の解析及び細胞実験から明らかにすることである。

手術が行われた連続する肝内胆管癌 54 症例の臨床検体に対して BAP1 の免疫染色を行い、その染色濃度に応じて症例を高発現群・低発現群の 2 群に分類し、臨床項目を比較検討した。その結果、BAP1 高発現群と比較して BAP1 低発現群では、有意差はないものの進行症例が多い傾向を認めた ( $p=0.29$ )。また、肝内胆管癌に対して key drug として多く用いられる抗癌剤の塩酸ゲムシタビン (GEM) による化学療法を施行した症例でサブグループ解析を行うと、BAP1 低発現群では BAP1 高発現群と比較して有意差はないものの生存率が上昇する傾向を認めた ( $p=0.32$ )。

次に、肝内胆管癌細胞株の BAP1 発現を抑制し、増殖能・遊走能・浸潤能など細胞機能の変化や薬剤感受性に対する影響を検討した。BAP1 発現を抑制した細胞株では通常の細胞株と比較して増殖能に差を認めなかったが、遊走能と浸潤能が亢進し、GEM に対する薬剤感受性の上昇が認められた。

本研究では、肝内胆管癌における BAP1 の発現低下は浸潤や転移といった癌の進展に影響を与える一方で、GEM に対する薬剤感受性も上昇する可能性が示された。本研究は将来的に術前の組織型を把握することで、GEM による術前化学療法を含めたオーダーメイド治療へ貢献する可能性を示唆する重要な結果を示している。そして、肝内胆管癌細胞株を用いて BAP1 の機能解析を行った点は新規性があり、学位に値する。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。